

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :  A61K 7/48		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 92/17160</b>  (43) Date de publication internationale: 15 octobre 1992 (15.10.92)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00302</p> <p>(22) Date de dépôt international: 3 avril 1992 (03.04.92)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 91/04053 3 avril 1991 (03.04.91) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MONTASTIER, Christiane [FR/FR]; 10, rue Marguerite, F-7860 Maisons-Laffitte (FR). GRIAT, Jacqueline [FR/FR]; 11, quai de la Baronne, F-94480 Ablon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TONNELLIER, Jean-Claude; Cabinet Nony &amp; Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Titre: USE OF SPHINGOLIPIDS IN THE PREPARATION OF A COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITION PROTECTING THE SKIN AND HAIR AGAINST THE HARMFUL EFFECTS OF ATMOSPHERIC POLLUTION</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DE SPHINGOLIPIDES, DANS LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION COSMÉTIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE PROTEGEANT LA PEAU ET LES CHEVEUX CONTRE LES EFFETS NOCIFS DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Use of at least one sphingolipid or analogue, optionally in association with a chelating agent, as the active ingredient in the preparation of a cosmetic, sanitary or dermapharmaceutical composition for protecting skin and/or hair against the harmful effects of atmospheric pollution by heavy metals. Application especially in combatting the effects of rapid ageing of the skin and lacklustre appearance of hair caused by atmospheric pollution.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Utilisation d'au moins un sphingolipide ou d'un analogue de sphingolipide, éventuellement en association avec un agent chélatant, comme ingrédient actif dans la préparation d'une composition cosmétique, hygiénique ou dermopharmaceutique destinée à protéger la peau et/ou les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds. Application notamment à la lutte contre les effets de vieillissement accéléré de la peau et contre le manque de vigueur et l'aspect terne des cheveux provoqués par la pollution atmosphérique.</p>			

***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

**Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures  
publiant des demandes internationales en vertu du PCT.**

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Bahreïn	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Madagascar		
ES	Espagne				

-1-

Utilisation de sphingolipides, dans la préparation d'une composition cosmétique ou dermopharmaceutique protégeant la peau et les cheveux contre les effets nocifs de la pollution atmosphérique.

5 L'invention a pour objet l'utilisation de sphingolipides ou analogues, éventuellement en association avec un agent chélatant, dans la préparation d'une composition cosmétique, hygiénique ou dermopharmaceutique protégeant la peau et les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds.

10 L'invention concerne également les nouvelles compositions cosmétiques, hygiéniques ou dermopharmaceutiques ainsi obtenues.

Les spécialistes considèrent actuellement qu'une des causes du vieillissement cellulaire est l'amoindrissement des capacités de défense contre les radicaux libres et les phénomènes d'oxydation 15 qu'ils initient.

On sait que la toxicité des polluants gazeux de l'air, tels que le dioxyde de soufre, l'ozone et les oxydes d'azote, est liée notamment à leur activité d'initiateurs de radicaux libres qui provoquent chez les êtres vivants des dommages cellulaires ; voir 20 par exemple H.MEHLHORN et coll., Free Rad. Res. Comms., Vol.3, n° 1, p.193-197 (1987).

Les cellules vivantes possèdent divers moyens de défense contre les radicaux libres. En particulier, certains systèmes enzymatiques (tels que les superoxyde dismutases ou SOD et les glutathione 25 réductases ou GR), détruisent les radicaux libres.

On sait par ailleurs que les métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) sont des polluants atmosphériques dont les émissions ont notablement augmenté, notamment en milieu urbain ou industriel.

Outre certains effets toxiques qui leur sont propres, les 30 métaux lourds ont la propriété de diminuer l'activité des moyens de défense cellulaire (SOD, GR) contre les radicaux libres ; voir par exemple R.S. Dwivedi, J.Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol. 6(3), 183,191 (1987).

Ainsi, les métaux lourds aggravent les effets toxiques des 35 polluants atmosphériques gazeux en diminuant l'efficacité des

-2-

moyens naturels de défense, et provoquent une accélération du phénomène de vieillissement cellulaire.

Cela est vrai en particulier pour la peau et le cuir chevelu, qui sont en contact direct et permanent avec le milieu extérieur.

5 Les effets nocifs des métaux lourds se traduisent notamment par un vieillissement accéléré de la peau, avec un teint manquant d'éclat, et formation précoce de rides ou ridules, et aussi par une diminution de la vigueur et un aspect terne des cheveux.

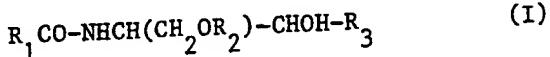
10 La présente invention a pour objet de remédier à ces effets, recifs du point de vue esthétique et/ou sanitaire, qui résultent de la pollution de l'air par les métaux lourds.

15 L'invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un sphingolipide ou analogue de sphingolipide comme ingrédient actif dans la préparation d'une composition cosmétique, hygiénique ou dermopharmaceutique destinée à protéger la peau et/ou les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds.

20 Le sphingolipide utilisé selon l'invention peut être naturel ou synthétique. On sait que les sphingolipides naturels comprennent différentes classes de composés : les céramides, les sphingomyélines, les cérébrosides, les sulfatides et les gangliosides.

25 Parmi les sphingolipides naturels, on citera les céramides dont on sait qu'ils sont les constituants les plus importants des lipides de la couche cornée de l'épiderme ; les cérébrosides, les sphingomyélines, les sulfatides et les gangliosides sont présents notamment dans les membranes cellulaires des mammifères. Il existe des céramides et des cérébrosides commerciaux. Les sphingolipides naturels sont extraits notamment de plantes, de peaux animales (en particulier de porc), de cerveaux de bovins, d'oeufs, de cellules sanguines, etc... Ils peuvent être préparés notamment par extraction selon les procédés décrits dans les demandes de brevet japonais 86/260008 et 87/120308.

30 35 Les sphingolipides utilisés selon l'invention sont notamment ceux qui répondent à la formule (I)



-3-

dans laquelle  $R_1$  représente un groupement alkyle, alcényle, hydroxyalkyle ou hydroxyalcényle ayant de 9 à 34 atomes de carbone, lesdits groupements hydroxyalkyle et hydroxyalcényle pouvant être estérifiés par un acide gras, éventuellement insaturé, ayant de 9 à 34 atomes de carbone,  $R_2$  représente -H ou le reste d'un ose, 5 d'une osamine, d'un oligosaccharide ou de la phosphorylcholine, ledit ose ou ledit oligosaccharide étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements sulfates ou restes d'acide sialique, et  $R_3$  représente un groupement aliphatique éventuellement insaturé ayant de 10 à 25 atomes de carbone, ledit 10 groupement aliphatique pouvant être substitué en position alpha par un groupement hydroxy ou acyloxy dont l'acyle dérive d'un acide gras éventuellement insaturé ayant de 9 à 34 atomes de carbone. L'acide gras éventuellement insaturé est par exemple l'acide 15 linoléique. Les oses ou motifs saccharidiques (généralement de 1 à 4) sont choisis par exemple parmi le glucose, le galactose, le sulfogalactose, la N-acétylgalactosamine. La préparation de certains sphingolipides synthétiques répondant à la formule (I) a été décrite dans la demande de brevet français de la demanderesse 20 déposée le 21 Février 1991 sous le n° 91 02091, intitulée : "Céramides, leur procédé de préparation et leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie". Ces composés sont préparés par acylation de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une 25 dihydroosphingosine. L'acylation est effectuée par exemple avec un chlorure d'acide, un anhydride mixte, un ester de paranitrophénol, un ester de N-hydroxysuccinimide, un ester de dicyclohexylcarbodiimide, un ester d'alkyle inférieur, ou encore un 30 azolide tel qu'un imidazolide ou un pyrazolide. On peut citer, à titre de sphingolipides synthétiques, la N-oléoyl dihydroosphingosine (formule I où  $R_1 = C_{17}H_{33}$ ,  $R_2 = H$  et  $R_3 = C_{15}H_{31}$ ) et la N-linoléoyl dihydroosphingosine (formule (I) où  $R_1 = C_{17}H_{31}$ ,  $R_2 = H$  et  $R_3 = C_{15}H_{31}$ ), ces composés pouvant 35 être préparés notamment comme décrit dans la demande de brevet français 91 02091 déposé le 20 Février 1991.

-4-

Les sphingolipides commerciaux d'origine naturelle sont le plus souvent des mélanges de différents types de sphingolipides, pouvant contenir en outre des phospholipides.

5 Dans la composition de l'invention, le sphingolipide peut être associé à au moins un phospholipide.

Parmi les analogues de sphingolipides, on citera en particulier ceux qui sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 86/00015, dans la demande de brevet EP 277 641 et dans les demandes de brevet FR 86 09125 et 89 12423.

10 Dans les compositions préparées selon l'invention, le sphingolipide ou analogue de sphingolipide est présent à une concentration de 0,05 à 2 % en poids, et en particulier de 0,1 à 0,5 % en poids.

15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition cosmétique, hygiénique ou dermatopharmaceutique destinée à protéger la peau et/ou les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds, caractérisé par le fait que l'on incorpore au moins un sphingolipide ou un analogue de sphingolipide, éventuellement en 20 association avec un agent chélatant, dans un véhicule approprié.

25 Pour préparer la composition de l'invention, on peut notamment dissoudre le sphingolipide ou analogue de sphingolipide dans un véhicule approprié, notamment une phase grasse, alcoolique ou hydroalcoolique. En outre, si désiré, la phase grasse est mélangée à une phase aqueuse ou dispersée dans celle-ci.

30 La composition obtenue est par exemple une émulsion, une émulsion gélifiée, une lotion hydroalcoolique ou oléoalcoolique, une dispersion vésiculaire, une composition biphasé, un spray ou une mousse aérosol.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Elles se présentent notamment sous la forme de lait, de crème ou de composition bi-phase pour les soins de la peau ou des cheveux, ou encore sous forme de shampoing. Lorsque les compositions obtenues selon l'invention se présentent sous la forme de lait ou de crème, il s'agit d'émulsions du type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, 35 ou encore de dispersions aqueuses de sphérolites lipidiques.

-5-

constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse encapsulée.

Lorsque les compositions sont des compositions bi-phases, elles sont constituées par une phase inférieure aqueuse et une phase supérieure huileuse comprenant le sphingolipide. Le rapport pondéral entre la phase inférieure et la phase supérieure est compris par exemple entre 30:70 et 60:40.

Lorsque la composition obtenue selon l'invention se présente sous forme d'une dispersion vésiculaire, les lipides constitutifs des vésicules peuvent être des lipides ioniques, non ioniques ou leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, on utilise le sphingolipide ou analogue de sphingolipide en association avec un agent chélatant, c'est-à-dire avec un agent capable de former avec les cations métalliques soit des liaisons de coordination, soit des liaisons ioniques. Parmi les cations métalliques, on peut citer le plomb, le mercure et le cadmium. Parmi les agents chélatants formant des liaisons de coordination avec les cations métalliques, on citera notamment les dérivés phosphoniques, les acides polyiminoacétique ou polyaminoacétique tels que le DTPA(acide diéthylènetriaminopentacétique) ; l'acide phytique ; les amides tels que le N'- 5- 4- 5-(acétyl-hydroxyamino)pentyl amino -1,4- dioxobutyl hydroxyamino pentyl -N-(5-aminopentyl)-N-hydroxybutane diamide ou déferoxamine, la polythiourée et les polyéthylène imines.

Parmi les dérivés phosphoniques, on citera en particulier : l'acide aminotri(méthylènephosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 1,1-diphosphonique, l'acide éthylènediamine tétra(méthylènephosphonique), l'acide hexaméthylènediamine tétra(méthylènephosphonique) et l'acide diéthylènetriamine penta(méthylènephosphonique), et leurs sels.

Parmi les agents chélatants formant des liaisons ioniques avec les cations métalliques, on peut citer les alginates, de préférence de sodium, et l'agarose.

Dans la composition obtenue selon l'invention, la teneur en agent chélatant est généralement inférieure à 1 % en poids.

-6-

La composition peut contenir par exemple de 0,05 à 1 % en poids, et en particulier de 0,1 à 0,3 % en poids de l'agent chélatant.

5 Les compositions obtenues selon l'invention sont appliquées sur la peau, le cuir chevelu ou les cheveux en quantités et selon les méthodes usuelles.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10	<u>EXEMPLE 1 : Crème protectrice pour la peau</u>	
	On a préparé selon les méthodes usuelles une crème de composition pondérale suivante :	
	Tri-stéarate de sorbitan ..... 0,9	
	Mono-di-tri-palmito-stéarate de glycéryle	
15	vendu sous la dénomination commerciale de "Monoglycérylstéarate MGSB" par la Société NIKKOL ..... 3	
	Myristate de myristyle ..... 5	
	Palmitate d'éthyl-2 hexyle ..... 4	
	Isoparaffine (6-8-moles d'isobutylène)hydrogénée vendue sous la dénomination commerciale	
20	"Polysynlane" par la Société NIPPON OIL FATS ..... 2,5	
	Sphingolipide ..... 0,25	
	Complexant phosphonique (Dequest 2046) ..... 0,1	
25	Diméthylpolysiloxane vendu sous la dénomination "Volatile Silicone 7158" par la Société UNION CARBIDE ..... 5	
	Alcool cétylique (C <sub>16</sub> 90 %) ..... 2,5	
	Stérarate de polyéthylèneglycol, polyoxyéthyléné à 40 moles d'oxyde d'éthylène ..... 2	
30	Conservateurs ..... qs	
	Parfum ..... qs	
	Eau déminéralisée stérilisée, qsp ..... 100	

Le sphingolipide est celui vendu sous la dénomination GLYCOCER par WAITAKI.

-7-

Le complexant phosphonique Dequest 2046 est le sel de sodium de l'acide éthylènediamine tétra(méthylènephosphonique) vendu par MONSANTO.

De façon analogue, on a préparé des crèmes contenant, au lieu 5 du Dequest 2046, l'un des chélatants suivants : DTPA et acide phytique.

EXEMPLE 2 : Composition bi-phase

Une composition bi-phase est obtenue en additionnant dans un 10 flacon 50 % de la phase huileuse (A) et 50 % de la phase aqueuse (B) contenant les ingrédients suivants (parties en poids) :

A. Phase huileuse

15	Sphingolipide (GLYCOCER).....	0,1
	Octyldodécanol.....	10
	Diméthylpolysiloxane vendu sous la dénomination "Volatile silicone 7158" par la Société UNION CARBIDE.....	60
	Myristate d'isopropyle.....	qsp 100

B. Phase aqueuse

20	Condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène vendu sous la dénomination commerciale "Symperonic PE/F87" par la Société ICI.....	0,5
	Dihydrogénophosphate de potassium.....	0,1
25	Hydrogénophosphate dipotassique anhydre.....	0,3
	Chlorure de sodium anhydre.....	0,9
	Propylène glycol.....	5
	Dequest 2046.....	0,3
	Eau déminéralisée.....	qsp 100

30

EXEMPLE 3 : Composition bi-phase

Elle est similaire à celle de l'exemple 2, en remplaçant le sphingolipide GLYCOCER par 0,1 g de N-oléoyldihydrophingosine.

35

EXEMPLE 4 : Etude du rôle protecteur vis-à-vis de la  
cytotoxicité induite par les métaux lourds

-8-

Ce test a été effectué sur des cultures de fibroblastes et sur des cultures de kératinocytes.

On détermine la cytotoxicité induite par des doses croissantes de métaux lourds (cadmium, plomb, mercure).

5 On mesure la viabilité cellulaire par un colorant vital, le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)2,5-diphényl tétrazolium, ou MTT, composé jaune à l'état oxydé, qui est réduit par les différentes enzymes mitochondrielles des cellules vivantes en formazan bleu-violet insoluble ; voir F.Denizot et R.Lang, 10 J.Immunol. Methods, 89, 271-277 (1986).

Après addition du toxique étudié, sous la forme de sel soluble (chlorure, sulfate ou acétate), à la culture cellulaire, on évalue la cytotoxicité au bout de 24 heures.

15 Pour cela, on ajoute le MTT (à raison de 5 mg/ml) puis on provoque la lyse des cellules par addition d'isopropanol contenant 0,04 N HCl qui solubilise le formazan produit. On évalue la quantité de formazan (qui est formée uniquement par les cellules vivantes) par spectrométrie à 570 et 630 nm.

20 Par ailleurs, pour estimer les atteintes membranaires des cellules, on effectue un dosage de la lactodéshydrogénase (LDH) intra- et extracellulaire. Pour doser la LDH extracellulaire, on prélève une partie du milieu de culture et on utilise le kit BOEHRINGER (référence 124907).

25 Pour doser la LDH intracellulaire, on élimine le milieu de culture puis on provoque la lyse des cellules par du TRITON 100 à 0,2 %. Le lysat obtenu est utilisé pour doser la LDH intracellulaire à l'aide du kit BOEHRINGER.

L'agent chélatant étudié était le DEQUEST 2046 vendu par MONSANTO.

30 Le sphingolipide était le GLYCOCER vendu par WAITAKI.

#### Résultats

a) Sur les fibroblastes :

- Test MTT :

35 Le sphingolipide dénommé GLYCOCER, utilisé dans les exemples 1 et 2, a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium et du mercure à la

-9-

dose de  $5.10^{-4}$  (Poids/volume : poids du produit commercial en g/volume (en ml) du milieu de culture (M.E.M)).

5 La N-oléoyldihydrosphingosine a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium et du plomb à la dose de  $1.10^{-6}$  (poids/volume : poids du produit synthétique en g/volume (en ml) du milieu de culture M.E.M.)

10 L'agent chélatant a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium à la dose de  $5.10^{-5}$  (vol/vol (volume du produit commercial en ml/volume du milieu de culture M.E.M. en ml)).

- Test LDH :

Le sphingolipide GLYCOCER a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium, du plomb et du mercure à la dose de  $5.10^{-4}$  (Poids/volume).

15 L'agent chélatant a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium et du plomb à la dose de  $5.10^{-5}$  (vol/vol)

b) Sur les kératinocytes :

- Test MTT :

20 Le sphingolipide GLYCOCER a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium et du mercure, à la dose indiquée précédemment.

Le chélatant a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium à la dose indiquée précédemment.

- Test LDH :

25 Aux doses indiquées précédemment, le sphingolipide GLYCOCER a un effet protecteur vis-à-vis des trois métaux lourds étudiés, et le chélatant a un effet protecteur vis-à-vis du cadmium et du plomb.

-10-

R E V E N D I C A T I O N S

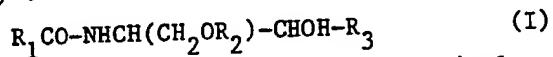
1. Utilisation d'au moins un sphingolipide ou d'un analogue de sphingolipide comme ingrédient actif dans la préparation d'une composition cosmétique, hygiénique ou dermopharmaceutique destinée à protéger la peau et/ou les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds.

5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide est un sphingolipide naturel.

10 3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide est choisi parmi les céramides, les cérébrosides, les sphingomyélines, les sulfatides et les gangliosides.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide est un sphingolipide synthétique.

15 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide répond à la formule (I) :



20 dans laquelle  $R_1$  représente un groupement alkyle, alcényle, hydroxyalkyle ou hydroxyalcényle ayant de 9 à 34 atomes de carbone, lesdits groupements hydroxyalkyle et hydroxyalcényle pouvant être estérifiés par un acide gras, éventuellement insaturé, ayant de 9 à 34 atomes de carbone,  $R_2$  représente -H ou le reste d'un ose, d'une osamine, d'un oligosaccharide ou de la phophorylcholine, ledit ose ou ledit oligosaccharide étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements sulfates ou restes d'acide sialique, et  $R_3$  représente un groupement aliphatique éventuellement insaturé ayant de 10 à 25 atomes de carbone, ledit groupement aliphatique pouvant être substitué en position alpha par un groupement hydroxy ou acyloxy dont l'acyle dérive d'un acide gras éventuellement insaturé ayant de 9 à 34 atomes de carbone.

25 30 35 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide ou analogue de sphingolipide est employé en association avec au moins un phospholipide.

-11-

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide ou analogue de sphingolipide est présent dans la composition à une concentration de 0,05 à 2 % en poids, et en particulier de 0,1 à 5 0,5 % en poids.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide ou analogue de sphingolipide est dissous dans une phase grasse, alcoolique, oléoalcoolique ou hydroalcoolique.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 précédentes, caractérisée par le fait que ladite composition est une émulsion, une émulsion gélifiée, une lotion hydroalcoolique ou oléoalcoolique, une dispersion vésiculaire, une composition bi-phase, un spray ou une mousse aérosol.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 précédentes, caractérisée par le fait que ledit sphingolipide ou analogue de sphingolipide est utilisé en combinaison avec un agent chélatant.

11. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée 20 par le fait que ledit agent chélatant est choisi parmi les dérivés phosphoniques, le DPTA, l'acide phytique et la déféroxamine.

12. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit dérivé phosphonique est choisi parmi l'acide aminotri (méthylènephosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 25 1,1-diphosphonique, l'acide éthylènediamine tétra(méthylènephosphonique), l'acide hexaméthylènediamine tétra(méthylènephosphonique) et l'acide diéthylènetriamine penta(méthylènephosphonique), et leurs sels.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 30 12, caractérisée par le fait que ladite composition contient de 0,05 à 1 % en poids, et en particulier de 0,1 à 0,3 % en poids dudit agent chélatant.

14. Procédé de préparation d'une composition cosmétique, 35 hygiénique ou dermatopharmaceutique destinée à protéger la peau et/ou les cheveux contre les effets nocifs de la pollution de l'atmosphère par les métaux lourds, caractérisé par le fait que l'on incorpore au moins un sphingolipide ou un analogue de

-12-

sphingolipide, éventuellement en association avec un agent chélatant, dans un véhicule approprié.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR92/00302

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> : A61K 7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> : A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 11, No.115 (C-415)(2562) 10 April 1987, & JP, A, 61 260 008 (SUNSTAR) 18 November 1986, cited in the application see abstract ---	1-9
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 11, No.349 (C-456)(2796) 14 November 1987, & JP, A, 62 120 308 (KAO) 1 June 1987, cited in the application see abstract ---	1-9
Y	WO, A, 8 600 015 (PENTAPHARM) 3 January 1986, cited in the application see page 2, lines 5-10 ---	1-9
A	GB, A, 2 177 092 (L'OREAL) 14 January 1987, see the whole document & application FR 86-09125 cited in the application ---	1-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
3 June 1992 (03.06.92)Date of mailing of the international search report  
30 June 1992 (30.06.92)Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office  
Facsimile No.Authorized officer  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/FR92/00302
-------------------------------------------------

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, A, 2 652 002 (L'OREAL) 22 March 1991, see the whole document & application FR 89-12423 cited in the application -----	1-9
A	WO, A, 8 800 044 (SUOMEN CALCUSAN OY-FINSKA CALCUSAN AB) 14 January 1988, see page 3, line 15 - line 21 -----	10-14

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200302**  
**SA 58815**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
 The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
 The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 03/06/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8600015	03-01-86	CH-A- EP-A-	658785 0185688	15-12-86 02-07-86
GB-A-2177092	14-01-87	LU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- FR-A- JP-A- NL-A-	85971 904988 1266860 668965 3621306 2588256 62004254 8601633	13-01-87 29-12-86 20-03-90 15-02-89 08-01-87 10-04-87 10-01-87 16-01-87
FR-A-2652002	22-03-91	CA-A- EP-A- JP-A-	2025790 0420722 3193754	22-03-91 03-04-91 23-08-91
WO-A-8800044	14-01-88	AU-A- CN-A- EP-A- US-A-	7707987 1030356 0273966 4885156	29-01-88 18-01-89 13-07-88 05-12-89

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 92/00302

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  
**CIB 5 A61K7/48**

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée<sup>8</sup>

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté<sup>9</sup>

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS<sup>10</sup>

Catégorie <sup>11</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 115 (C-415)(2562) 10 Avril 1987 & JP,A,61 260 008 ( SUNSTAR ) 18 Novembre 1986 cité dans la demande voir abrégé ---	1-9
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 349 (C-456)(2796) 14 Novembre 1987 & JP,A,62 120 308 ( KAO ) 1 Juin 1987 cité dans la demande voir abrégé ---	1-9
Y	WO,A,8 600 015 (PENTAPHARM) 3 Janvier 1986 cité dans la demande voir page 2, ligne 5 - ligne 10 ---	1-9

\* Catégories spéciales de documents cités<sup>11</sup>

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant éter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1

03 JUIN 1992

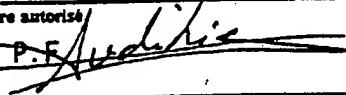
Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30 JUN 1992

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

AVEDIKIAN P. F. 

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Categorie <sup>15</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
A	GB,A,2 177 092 (L'OREAL) 14 Janvier 1987 voir le document en entier & demande FR 86-09125 cité dans la demande ---	1-14
A	FR,A,2 652 002 (L'OREAL) 22 Mars 1991 voir le document en entier & demande FR 89-12423 cité dans la demande ---	1-9
A	WO,A,8 800 044 (SUOMEN CALCUSAN OY-FINNSKA CALCUSAN AB) 14 Janvier 1988 voir page 3, ligne 15 - ligne 21 ---	10-14

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200302  
SA 58815

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03/06/92. Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8600015	03-01-86	CH-A- EP-A-	658785 0185688	15-12-86 02-07-86
GB-A-2177092	14-01-87	LU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- FR-A- JP-A- NL-A-	85971 904988 1266860 668965 3621306 2588256 62004254 8601633	13-01-87 29-12-86 20-03-90 15-02-89 08-01-87 10-04-87 10-01-87 16-01-87
FR-A-2652002	22-03-91	CA-A- EP-A- JP-A-	2025790 0420722 3193754	22-03-91 03-04-91 23-08-91
WO-A-8800044	14-01-88	AU-A- CN-A- EP-A- US-A-	7707987 1030356 0273966 4885156	29-01-88 18-01-89 13-07-88 05-12-89